

**ESSAI CLINIQUE
DU FLUNITRAZEPAM (ROHYPNOL^R)
EN ANESTHESIE PEDIATRIQUE**

THESE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine ■

par

Georges-André THALER
■

de

GOUMOENS-LA-VILLE (Vaud)

Thèse No 3498

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1976
■

**ESSAI CLINIQUE
DU FLUNITRAZEPAM (ROHYPNOL^R)
EN ANESTHESIE PEDIATRIQUE**

THESE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Georges-André THALER

de

GOUMOENS-LA-VILLE (Vaud)

Thèse No 3498

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1976

La Faculté de médecine, sur le préavis du professeur Marcel Gemperle, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 26 avril 1976

Le doyen :
William Geisendorf

Thèse No 3498



Que le professeur Marcel Gemperle trouve ici l'expression de ma vive reconnaissance pour les conseils et l'encouragement qu'il m'a apporté au cours de ce travail.

Ma respectueuse gratitude s'adresse particulièrement au docteur Jean-Claude Rouge qui m'a guidé dans cette étude et aidé efficacement dans l'élaboration de ce mémoire.

A MES PARENTS

A MON EPOUSE

A MES ENFANTS

ESSAI CLINIQUE DU FLUNITRAZEPAM (ROHYPNOL^R)
EN ANESTHESIE PEDIATRIQUE

Les benzodiazépines furent introduites en clinique par Randall et col. en 1960 (9). Le chlórdiazépoxyde (Librium^R), le premier à être employé en clinique, fut suivi, un an plus tard, par le diazépam (Valium^R) (9). De par sa stabilité cardio-circulatoire et ses effets myorelaxants et anticonvulsivants, ce dernier connut un essor rapide et occupe encore une place importante en anesthésiologie (4, 5). Toutefois, son effet hypnotique est peu marqué. Le flunitrazépam, par contre, une benzodiazépine fluorée, a des effets sédatifs et hypnotiques qui dominent largement les propriétés anxiolytiques, myorelaxantes et anticonvulsivantes propres à la famille chimique des benzodiazépines (1, 6). Chez l'adulte, des doses de 2 à 4 mg de flunitrazépam entraînent rapidement un sommeil profond, sans effets néfastes sur les systèmes respiratoire et cardio-circulatoire (10, 14, 18).

Il nous a paru intéressant d'investiguer le flunitrazépam en anesthésiologie pédiatrique aussi bien comme agent de prémédication que d'induction de l'anesthésie générale, de tester ses effets hypnotiques et cardio-circulatoires.

MATERIEL D'ETUDE

Au service de chirurgie pédiatrique de l'Hôpital cantonal de Genève, 96 enfants ont subi des interventions chirurgicales diverses au cours desquelles, le flunitrazépam leur fut administré en tant que prémédication et comme agent d'induction anesthésique.

Tableau 1 : distribution des enfants en fonction de l'âge

<u>âge</u>	<u>nombre</u>
0 - 12 mois	1
12 mois - 24 mois	1
2 ans - 5 ans 11/12	14
6 ans - 10 ans 11/12	50
11 ans - 16 ans	30
Total	96

Tableau 2 : types d'intervention

<u>interventions</u>	<u>nombre</u>
neurochirurgie	3
orthopédie	16
chirurgie thoracique	2
chirurgie cardio-vasculaire	7
appendicectomies	17
cryptorchidies, phimosis, torsion testiculaire	17
hernie inguinale	5
laparatomie	3
urologie	4
oreilles décollées	10
soins dentaires	3
bec de lièvre	2
divers	7
Total	96

METHODE

1. Prémédication

- 40 enfants furent prémédiqués 45 minutes avant l'opération avec des gouttes de flunitrazépam à raison de 1 goutte/kg de poids, soit 0,1 mg/kg jusqu'à concurrence de 25 gouttes au maximum ;
- 25 enfants furent prémédiqués avec du déhydrobenzépéridol intramusculaire, 2 avec de la péthidine, 18 avec du diazépam ;
- 9 patients opérés en urgence ne reçurent aucune prémédication.

Dans la majorité des cas, l'atropine fut donnée par voie intraveineuse quelques minutes avant l'induction de l'anesthésie.

2. Induction

Le flunitrazépam fut employé comme agent d'induction par voie intraveineuse à raison de 0,01 à 0,04 mg/kg de poids ; 1 mg de la substance a été dilué dans 10 ml d'eau distillée. L'injection intraveineuse est effectuée lentement, en une minute.

3. Entretien

Plusieurs techniques d'anesthésie ont été utilisées afin de vérifier les propriétés du flunitrazépam associées à différentes combinaisons médicamenteuses. Les enfants furent répartis en 4 groupes, selon le type d'entretien de l'anesthésie :

- a) flunitrazépam - kétamine - N_2O/O_2 : 4 cas
anesthésie au masque, sans curarisation et sans intubation
endotrachéale
- b) flunitrazépam - curare - N_2O/O_2 : 25 cas
curarisation avec du bromure de pancuronium (Pavulon^R) ou
du dichlorure de diallyl-nor-toxiférine (Alloférine^R) avec
intubation
- c) flunitrazépam - halothane - N_2O/O_2 : 23 cas
flunitrazépam - enflurane - N_2O/O_2 : 5 cas
dans ce groupe, 10 enfants curarisés et intubés. Dans 7 cas,
un analgésique a été employé comme adjuvant (pentazocine
dans 4 cas et fentanyl dans 3 cas)
- d) flunitrazépam - curare - fentanyl - N_2O/O_2 : 39 cas.
Tous ces enfants ont été intubés.

EFFETS ET PARAMETRES ETUDIES

En phase pré-opératoire, l'effet de la prémédication a particulièrement retenu notre attention. Quelques minutes avant l'induction, la fréquence cardiaque ainsi que la tension artérielle prise à l'aide d'une manchette ont été notées. Puis, le temps d'endormissement sous injection intraveineuse lente (une minute) de flunitrazépam ainsi que sa tolérance locale sont observés. Entre la deuxième et la troisième minute suivant la fin de l'injection du produit, un nouveau contrôle des deux paramètres cités plus haut est fait. Les réflexes palpébraux, cornéens ainsi que la réaction à une stimulation douloureuse (pincement cutané) ont été évalués trois à quatre minutes environ après l'induction.

Dans les 24 heures qui ont suivi l'anesthésie, outre la surveillance habituelle, tout comportement anormal a été noté.

RESULTATS

1. Les effets du flunitrazépam comme agent de la prémédication :
administré per os chez 40 enfants, le flunitrazépam a donné
29 bons résultats et 11 moyens. Aucun état d'excitation n'a
été enregistré.

Tableau 3 : effets du flunitrazépam comme agent de prémédication

âge	nombre	bon	moyen	mauvais
12 - 24 mois	0	-	-	-
2 - 5 11/12 ans	5	3	2	-
6 - 10 11/12 ans	23	16	7	-
11 - 16 ans	12	10	2	-
total	40	29	11	-

Tableau 4 : état psychique pré-opératoire

	nul	faible	moyen	marqué
anxieux		11		
tendu				
excité				
triste		1		
euphorique		1		
confus				
calme, apathique			4	10
dort			13	

2. Action du flunitrazépam sur l'endormissement

Du point de vue clinique, chez l'enfant, la dose nécessaire à l'induction de l'anesthésie est en moyenne de 0,015 mg/kg de poids par voie intraveineuse lente. Cette manière de procéder provoque, en 30 à 120 secondes, le sommeil sans période d'excitation, ni spasmes laryngés. Chez 11 patients, le temps d'endormissement a dépassé 120 secondes.

Tableau 5 : temps d'endormissement sous flunitrazépam

âge	nombre	endormissement pdt.l'injection	endormissement entre 60-120''	sup. à 2'
0-12 mois	1			1
12-24 mois	1	1		
2 ans - 5 11/12	14	4	6	4
6 ans - 10 11/12	50	20	27	3
11 ans - 16 ans	30	15	12	3
total	96	40	45	11

3. Action du flunitrazépam sur le système cardio-vasculaire

a) Fréquence cardiaque : cette étude permet de constater une bonne stabilité du rythme cardiaque puisque la fréquence ne se modifie pas dans 22 cas ; elle subit des modifications égales ou inférieures à plus ou moins 15 % des valeurs constatées avant l'anesthésie dans 61 cas. Huit enfants sur 96 (soit 7 %) ont présenté des modifications notables supérieures à 20 % aux chiffres pré-anesthésiques.

Tableau 6 : effet du flunitrazépam sur la fréquence cardiaque

	<u>nombre de cas</u>
Variation nulle	22
Variation comprise entre + 1 % et + 15 %	31
Variation comprise entre - 1 % et - 15 %	30
Variation supérieure à $\pm$ 15 %	13

b) Tension artérielle : seule la pression artérielle systolique a retenu notre attention. Dans 49 cas, l'induction au flunitrazépam n'a été suivie d'aucune modification tensionnelle. Un léger effet hypotenseur du produit a été constaté dans 30 cas. Dans 6 cas, l'injection du flunitrazépam a été suivie d'une augmentation de la pression n'excédant pas 15 % de la valeur tensionnelle initiale. Dans 1 cas, la tension artérielle n'a pas été prise.

Tableau 6 : effet du flunitrazépam sur la tension artérielle

	<u>nombre de cas</u>
Variation nulle	49
Variation comprise entre + 1 et + 15 %	6
Variation comprise entre - 1 et - 15 %	30
Variation supérieure à $\pm$ 15 %	10

4. Tolérance locale

Trois enfants sur 96 se sont plaints de douleurs à type de brûlure lors de l'injection de flunitrazépam par voie endoveineuse antébrachiale. Ces phénomènes ont été peu intenses et de courte durée.

Nous n'avons constaté aucun cas d'irritation locale (rougeur), ni de thrombophlébite superficielle. Par ailleurs, dans 1 cas, l'injection du flunitrazépam a été suivie d'un rash généralisé de courte durée.

5. Etude des réflexes

Les réflexes palpébraux, cornéens ainsi que la réaction à une stimulation douloureuse (pincement cutané) ont été évalués trois à quatre minutes après l'administration du flunitrazépam. Les résultats sont résumés dans le tableau 7. Ils démontrent que le flunitrazépam à lui seul est dépourvu de propriétés analgésiques, mais confirme son puissant effet hypnotique.

Tableau 7 : étude des réflexes après injection de flunitrazépam

	<u>nombre de cas</u>
Abolition du réflexe palpébral	80
Abolition du réflexe cornéen	22
Abolition du réflexe à la douleur	6

Entretien de l'anesthésie

1. Flunitrazépam-kétamine- N_2O/O_2 : 4 cas

Cette association n'a été employée que dans 4 cas de chirurgie mineure (coagulation de verrues plantaires, dénudation pour pose d'un cathéter silastique, ablation d'un ongle incarné et shunt artério-veineux). L'administration de flunitrazépam ne nous a pas permis de réduire la dose de kétamine.

2. Flunitrazépam-curare- N_2O/O_2 : 25 cas

Le flunitrazépam entraîne une relaxation musculaire qui ne permet cependant pas une diminution des doses de curare. Cette association est dépourvue d'effet analgésique : en effet, les enfants présentent une tachycardie, des sudations ainsi qu'une dilatation pupillaire. Chez 9 enfants, le réveil s'est accompagné d'agitation et de pleurs qui ont été stoppés par l'administration d'un antalgique majeur (Fentanyl, Pentazocine).

3. L'association de flunitrazépam avec des agents anesthésiques volatils (halothane ou enflurane) est tout à fait compatible et permet de diminuer les concentrations de ces halogénés. Le réveil a été sans particularité.

4. La combinaison flunitrazépam-curare-fentanyl- N_2O/O_2 nous a paru être très satisfaisante pour des opérations de plus de 90 minutes et chez des patients hospitalisés.

DISCUSSION

La prémédication tient une place importante en anesthésiologie pédiatrique (15, 16). L'administration de gouttes de flunitrazépam nous a paru très satisfaisante puisque dans la majorité des cas, l'enfant pénètre dans le sas d'induction très calme ou endormi ; cette prémédication permet à l'anesthésiste de mettre en place une voie veineuse et souvent de pratiquer une induction sans même que l'enfant ne s'en aperçoive. L'effet amnésiant et anxiolytique est très marqué. De plus, le mode d'administration s'avère idéal en pédiatrie. Dans certains cas, le flunitrazépam, employé à titre de prémédication uniquement, permet des examens endoscopiques désagréables non douloureux ; il peut être le complément hypno-tranquillisant de l'anesthésie loco-régionale (8).

Induction

Lors de l'induction, l'enfant s'endort sans agitation, ni spasme laryngé ; le début du sommeil est plus précoce avec le flunitrazépam qu'avec le diazépam et surtout l'effet est plus constant. Nous n'avons enregistré aucun cas d'apnée et la stabilité cardio-circulatoire est très bonne (11, 13, 14). Soulignons que dans plus de 50 % des cas, il n'y a eu aucune modification de la tension systolique. Si, par contre, la fréquence cardiaque montre de plus grandes variations, ne doit-on pas les attribuer à l'injection d'atropine par voie intraveineuse quelques minutes avant l'induction ? Cette nette prédominance de l'augmentation de la fréquence cardiaque a aussi été constatée par Coleman (3). Dans une étude faite chez l'adulte par Rifat et col. (10, 11), la fréquence cardiaque est restée stable après injection de flunitrazépam.

La tolérance locale du flunitrazépam nous a paru bien supérieure à celle du diazépam qui occasionne des sensations de brûlures. Certains auteurs (17, 18) concluent à une tolérance presque identique entre le flunitrazépam et le diazépam, ceci probablement en raison du solvant (propyleneglycol) qui est le même pour les deux produits.

Quatre groupes de patients ont été étudiés quant au maintien de l'anesthésie. L'association flunitrazépam-kétamine ne nous a pas permis de réduire les doses de kétamine comme nous l'avions espéré. Toutefois, selon plusieurs auteurs (2, 7), l'adjonction de flunitrazépam permet de neutraliser pendant et après l'anesthésie la plupart des effets secondaires de la kétamine, en particulier l'hypertension intracrânienne, l'hyperactivité sympathique, l'agitation, les hallucinations, le délire, les réactions épileptoïdes ainsi que les troubles cardio-vasculaires (19).

Le maintien de l'anesthésie uniquement au moyen de curares et de protoxyde d'azote ne nous a pas donné satisfaction. En effet, cette association est dépourvue d'effet analgésique (11, 14). Le flunitrazépam entraîne une certaine relaxation musculaire qui ne permet pas cependant de diminuer les doses de curare, ni de pratiquer une intubation endotrachéale sans adjuvants. L'expérimentation animale a montré que, si le flunitrazépam a un pouvoir hypnotique supérieur à celui du diazépam, son effet myorelaxant par contre lui était inférieur (6).

Cette drogue à elle seule est dépourvue de propriétés analgésiques ; le réflexe à une stimulation douloureuse tel que le pincement cutané n'est pas aboli après son administration intraveineuse. L'effet essentiellement hypnogène du produit et l'absence d'effet analgésique sont confirmés par la réaction hypertensive et tachycardisante observée lors de l'intubation endotrachéale sous succinylcholine même chez un adulte profondément endormi sous flunitrazépam (10, 11).

L'association flunitrazépam-éthrane nous a paru favorable et complémentaire ; par son action anti-épileptique puissante et spécifique, le flunitrazépam a un effet bénéfique, à titre préventif, vis-à-vis de l'éthrane qui, chez les sujets prédisposés ou lors de surdosages, peut provoquer des altérations de l'électro-encéphalogramme (12). Les propriétés myorelaxantes du flunitrazépam ajoutées à l'action hypotonique de l'éthrane permettent de réduire les doses de curarisants (7).

La technique flunitrazépam-analgésiques majeurs (Fentanyl, Pentazocine) nous a paru la plus satisfaisante. Elle doit cependant être réservée aux opérations de plus de 90 minutes, chez des enfants hospitalisés. Une synergie médicamenteuse puissante existe entre le flunitrazépam et les analgésiques majeurs, ce qui permet d'obtenir une bonne anesthésie chirurgicale avec des doses moindres d'analgésiques tout en bénéficiant d'une remarquable stabilité neuro-végétative.

Le réveil est calme et très progressif, pouvant durer plusieurs heures, particulièrement lorsque l'enfant a reçu suffisamment d'analgésiques per-opératoires. L'amnésie rétrograde est totale.

CONCLUSION

Par son action anxiolytique, hypnosédative et amnésiante, le flunitrazépam permet une prémédication sûre et confortable en anesthésiologie pédiatrique. Sa grande stabilité cardio-vasculaire rend l'induction simple et sans complication. L'entretien de l'anesthésie générale doit être obtenu avec un analgésique central puissant, par exemple le Fentanyl. Ce type d'anesthésie doit être réservé aux enfants hospitalisés pour des interventions chirurgicales algiques dépassant 90 minutes.

BIBLIOGRAPHIE

1. de CASTRO, J. : L'utilisation en anesthésiologie du Ro 5-4200. Premières observations cliniques. *Ars Medici* 8, 1266-1268, 1972.
2. de CASTRO, J. : L'utilisation de la Kétamine et du Ro 5-4200 : 1/100 en anesthésie i.v. subvigile. *Ars Medici* 8, 1286-1304, 1972.
3. COLEMAN, A.J., DOWNING, J.W., MOYES, D.G., O'BRIEN, A. : The acute cardiovascular effects of Ro 5-4200, a new anaesthetic induction agent. Presented at : Anaesthetic Congress, Johannesburg, 13 septembre 1972.
4. DUNDEE, J.W., HASLETT, W.H.K. : The Benzodiazepines, a review of their actions and uses relative to anaesthetic practice. *Brit. J. Anaesthesia* 42, 217-234, 1970.
5. GOODMAN, L.S., GILMAN, A. : The Pharmacological basis of therapeutics. Macmillan, New York, 132, 1971.
6. HOFFMANN LA ROCHE : Preparat Ro 5-4200, Bâle 1971.
7. LECRON, L., LEVY, de CASTRO, J. et col. : Etude clinique d'une nouvelle benzodiazépine en anesthésie, le Ro 5-4200 ou Flunitrazépam. Presented at : 4th European Congress of Anaesthesiology, Madrid 5-11.9.1974. *Excerpta Medica Int. Congress Series* No 330, 183, 1974.
8. PEARCE, C. : A clinical trial of Ro 5-4200 (Flunitrazépam) used to Supplement Spinal Anaesthesia in Elderly Patients. *Brit. J. Anaesth.* 46, 877-880, 1974.
9. RANDALL, L.O., HEESE, G.E., BAGDON, R.E., BANZIGER, R., BORIS, A., MOE, R.A., ABRAHAM, N.B. : Pharmacological and clinical studies on Valium^R, a new psychotherapeutic agent of the benzodiazepine class. *Curr. Ther. Res.* 3, 405-416, 1961.
10. RIFAT, K. : Les effets cardiovasculaires du Ro-5-4200 (rapport préliminaire). Presented at : 4th European Congress of Anaesthesiology, Madrid, 5-11.9.1974.
11. RIFAT, K., BOLOMEY, M. : Les effets cardiovasculaires du Rohypnol utilisé comme agent d'induction anesthésique. *Ann. Anesth. Franç.* 16, 3, 135-144, 1975.

12. ROUGE, J.C., HEMMER, M., GEMPERLE, G. : Enflurane (Ethrane) in pediatric anesthesia. *Acta Anaesth. Belg.* 25, 223-232, 1974.
13. SAINT MAURICE, C. et col. : Utilisation du Ro 5-4200 comme agent d'induction de l'anesthésie en chirurgie orthopédique. *Anesth. Analg. Réan.* 30, 739-747, 1973.
14. SCHWANDER, D. et col. : Emploi du Ro 5-4200 chez les patients à risque élevé. Presented at : 4th European Congress of Anaesthesiology, Madrid 5-11.9.1974. *Excerpta Medica Int. Congress Series No 330*, 186, 1974.
15. SMITH, R.M. : Anesthesia for infants and children. Third Edition, St. Louis C.V. Mosby Co., 1968.
16. STEPHEN, C.R., AHLGREN, E.W., BENNETT, E.J. : Elements of pediatric anesthesia. Second edition. Springfield III., Charles C. Thomas, 1970.
17. STOVNER, J., ENDRESEN, R. : Intravenous anaesthesia with diazepam. *Acta Anaesth. Scand., Proc.* 11 Suppl. 24, 223, 1966.
18. STOVNER, J., ENDRESEN, R., ØSTERUD, A. : Intravenous anaesthesia with a new benzodiazepine Ro 5-4200. *Acta Anaesth. Scand.* 17, 163-169, 1973.
19. SZAPPANYOS, G., BEAUMANOIR, A., GEMPERLE, G., GEMPERLE, M., MORET, P. : The effects of Ketamine on cardiovascular and central nervous system. *Anaesth. und Wiederbelebung Band 40*. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg New York 70-91, 1969.

